

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 8 月 18 日 (18.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/074948 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 33/14, [JP/JP]; 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP).
31/7004, 9/14, A61P 7/08, A61J 3/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001517
- (22) 国際出願日: 2005 年 2 月 2 日 (02.02.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-032588 2004 年 2 月 9 日 (09.02.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ニプロ株式会社 (NIPRO CORPORATION) [JP/JP]; 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 甲斐 俊哉 (KAI, Toshiya) [JP/JP]; 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 片山 直久 (KATAYAMA, Naohisa) [JP/JP]; 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 横江 純一 (YOKOE, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒5318510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 佐藤 誠 (SATO, Makoto)
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOLID FORMULATION FOR DIALYSIS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 透析用固形製剤およびその製造方法

(57) Abstract: A solid formulation for dialysis comprising a mixture of first grains composed of sodium chloride grains each having its surface furnished with a coating layer containing magnesium chloride and sodium acetate and second grains composed of sodium chloride grains each having its surface furnished with a coating layer containing calcium chloride and sodium acetate, wherein at least one coating layer of the first and second grains further contains potassium chloride. There is further provided a process for producing the same. This solid formulation inhibits inter-granular agglomeration and consolidation caused by moisture absorption, having the content of each component uniformed in the solid formulation, and on use is rapidly dissolved in water. There is provided an extremely stable solid formulation such that even when glucose is contained in a formulation containing electrolyte components and acetic acid, the decomposition of glucose is suppressed.

(57) 要約: 本発明は塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子との混合物で、少なくとも第一、第二の粒子のいずれか一方のコーティング層にさらに塩化カリウムが含有されてなる透析用固形製剤及びその製造方法に関する。本発明製剤は、吸湿による粒子同士の凝集、固結が抑えられ、しかも製剤中の各成分含量が均一となり、使用時、水に速やかに溶解する。電解質成分および酢酸を含む製剤中にブドウ糖が含まれていてもブドウ糖の分解が生じにくい、極めて安定な固形製剤である。

WO 2005/074948 A1

明 細 書

透析用固形製剤およびその製造方法

技術分野

- [0001] 本発明は重炭酸透析用の固形製剤に関する。さらに詳細には、塩化ナトリウムの核粒子の表面に塩化マグネシウムを含み、塩化カルシウムを含まない第一の粒子と塩化ナトリウムの核粒子の表面に塩化カルシウムを含み、塩化マグネシウムを含まない第二の粒子とを混合してなる透析用固形製剤に関する。

本発明の透析用固形製剤は、重曹を含む製剤と、重曹以外の電解質、酸、ブドウ糖を含む製剤とからなる2剤型重炭酸透析用固形製剤や、重曹を含む製剤と、重曹以外の電解質、酸を含む製剤と、ブドウ糖を含む製剤とからなる3剤型重炭酸透析用固形製剤に用いられる。

背景技術

- [0002] 腎機能が低下した患者に血液透析を実施する場合、患者の血液は人工腎臓中で浄化される。この人工腎臓の内部においては透析液が灌流し、透析膜を介して、該血液中の老廃物を透析液側に移行させることが一般に行われる。この透析液としては、酢酸透析液が使用されてきたが、透析中に不快症状(例えば、頭痛、血圧低下等)が生じるため、これらの不快な症状を軽減させる重曹を使用する透析液、即ち重炭酸透析液が用いられるようになってきている。

- [0003] 重炭酸透析液は、炭酸水素ナトリウムが塩化カルシウムや塩化マグネシウムと反応して不溶性の炭酸塩を生成するので、一つの液として保存することはできない。重炭酸透析液は、カリウム、カルシウム、マグネシウムを含んだ溶液と炭酸水素ナトリウム溶液とをわけて製剤化されている。

重炭酸透析液は、通常、電解質成分(例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム等)およびpH調整剤(例えば酢酸)を含む液状製剤(以下、液状A剤という)と、炭酸水素ナトリウム(重曹)を含む液状製剤(以下、液状B剤という)の2種類の透析液製剤から調製される。これらの透析液製剤(液状A剤あるいは液状B剤)にはブドウ糖などの糖成分が含まれる場合や、これらの

製剤には糖成分は含まず、糖成分を含む別の製剤を混合する場合がある。

[0004] 従来、液状A剤および液状B剤は所定濃度に調製された濃厚液の状態で販売され、これらを使用者が水で希釈して使用してきた。しかし、一回の透析で患者一人当たり約300Lの透析液を必要とするため、多数の患者に透析治療を行う場合、多量の濃厚液を使用し、水で希釈することが必要となる。このため、透析液を調製する人の負担を軽減し、かつ、省スペース化を計るため、液状B剤の成分を粉末化した製剤（以下、B剤）を使用するケースが多くなってきた。それに伴い、液状A剤を粉末化した製剤（以下、A剤）とB剤からなる2剤型、またはA剤、B剤に加えてブドウ糖粉末を別剤とした3剤型固形重炭酸透析用製剤が市販されている。さらに、近年A剤にブドウ糖を添加した2剤型製剤も開発されている。

[0005] A剤を粉末化した固形重炭酸透析用剤は、攪拌造粒装置中の塩化ナトリウムに塩化カリウム、塩化カルシウム及び塩化マグネシウム等の電解質の水懸濁液を入れ、加熱攪拌混合し、得られる混合物に酢酸ナトリウムを添加混合し、50℃以上の温度に加熱して酢酸ナトリウムを熔融させ、ついでこの混合物に酢酸を混合する方法で製造されることが報告されている（特開平6-178802号公報，EP602921A）。

また流動層造粒装置中で流動している塩化ナトリウム粒子に、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウム等の電解質成分の水溶液を噴霧、増量して造粒物とし、これに酢酸を配合して混合する流動層造粒法によるA剤の製造方法が開示されている（特開平2-311418号公報，EP399918A）。

[0006] ブドウ糖をA剤に含有した粉末化2剤型固形重炭酸透析用製剤は、重曹以外の電解質、ブドウ糖および酢酸よりなる粉末状の一方の固形製剤（A剤）と、重曹のみ、重曹および酢酸ナトリウム、または重曹およびブドウ糖よりなる粉末状の他方の固形製剤（B剤）との二つの組成物よりなる透析用製剤が開示されている。これらの透析用製剤のうち、A剤は、重曹以外の電解質およびブドウ糖を攪拌混合機で攪拌混合し、粉碎機で粉碎した後、乾式造粒機で造粒し、ついで酢酸を配合して混合する乾式法や、塩化ナトリウムおよびブドウ糖を攪拌混合機で予め混合し、これを流動層造粒機内で流動させ、これに塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムの水溶液を噴霧しながら造粒し、これに酢酸を配合して混合する流動層造粒法

等で製造される(特開平2-311419号公報、特開平3-38527号公報, EP602014 A)。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0007] 上記透析用剤は、潮解性を有する塩化マグネシウムや塩化カルシウムが造粒物中で共存してお互いに接し吸湿性が強くなり、製造時や保存時に、水分の影響により造粒物が固結しやすいという欠点があった。造粒物の固結が生じると、組成物中の成分のバラツキが発生し、溶解速度が遅くなるとともに、均一な透析液が調製できなくなる。そのため、水分を完全に遮断し、固結を防止する特別な包装形態、例えばアルミラミネート材等を用いた包装形態が必要となり、開封後は速やかに水に溶かして透析液を調製しなければならないという欠点があった。A剤にブドウ糖が含まれる場合には、塩化カルシウムと塩化マグネシウムを含む造粒物の固結によりブドウ糖の分解が促進されるという欠点があった。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者らは、製剤中で電解質成分が固結せず、しかもブドウ糖が分解しない透析用製剤について検討していたところ、重曹以外の電解質を含む透析用固形製剤(A剤)において、塩化ナトリウム核粒子の表面に塩化マグネシウムを有し、塩化カルシウムを有しない第一の粒子と、塩化ナトリウム核粒子の表面に塩化カルシウムを有し、塩化マグネシウムを有しない第二の粒子とを別々に造粒した後、酸とともに混合して透析用固形製剤(A剤)を製造することにより、電解質成分が固結せず、しかもブドウ糖を加えて混合してもブドウ糖が分解しないことを見出した。本発明者等はこれらの知見に基づき、種々検討した結果、本発明を完成するに至った。

- [0009] すなわち、本発明は、
(1)塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを電解質成分として含む透析用固形製剤であって、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウムを含まない電解質成分を含むコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウムを含まない電解質成分を含むコーティング層を有する第二の粒子との混合物を含有してなる透析用固形製剤、

(2) 塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子との混合物で、少なくとも第一、第二の粒子のいずれか一方のコーティング層にさらに塩化カリウムが含有されてなる、上記(1)項記載の透析用固形製剤、

(3) 塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子との混合物で、第二の粒子のコーティング層にさらに塩化カリウムが含有されていてもよい、上記(1)または(2)項記載の透析用固形製剤、

(4) さらにブドウ糖を含む第三の粒子を含有する、上記(1)～(3)項記載の透析用固形製剤、

(5) さらに酢酸を含有する上記(1)～(3)項記載の透析用固形製剤、

(6) 塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムからなるコーティング層を有する第一の粒子、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化カルシウムおよび酢酸ナトリウムからなるコーティング層を有する第二の粒子、ブドウ糖からなる第三の粒子、及び酢酸を含有してなる、上記(1)～(3)項記載の透析用固形製剤、

(7) 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを電解質成分として含む透析用固形製剤の製造方法において、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウムを含まない電解質成分を含むコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウムを含まない電解質成分を含むコーティング層を有する第二の粒子と、酢酸と、必要に応じてブドウ糖を含む第三の粒子とを均一に混合することを特徴とする、透析用固形製剤の製造方法、

(8) 塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムを含むコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを含むコーティング層を有する第二の粒子の少なくともいずれか一方の

ーティング層がさらに塩化カリウムを含有する第一及び第二の粒子と、酢酸と、必要に応じてブドウ糖を含む第三の粒子とを均一に混合することを特徴とする透析用固形製剤の製造方法、

(9) 第一の粒子と第二の粒子に酢酸を加え、均一に混合する上記(7)または(8)項記載の製造方法、及び

(10) 第三の粒子に第一の粒子と第二の粒子を加え、ついで酢酸を添加した後、均一に混合する上記(7)または(8)項記載の製造方法に関する。

発明の効果

[0010] 本発明の透析用固形製剤(以下本発明製剤と略称することがある)は、吸湿性の高い塩化カルシウム及び塩化マグネシウムが別粒子(例えば顆粒等)として存在するので、塩化カルシウムと塩化マグネシウムとが同一粒子中に共存する従来の製剤に比べて、吸湿による粒子同士の凝集、固結が抑えられ、しかも製剤中の各成分含量が均一となり、使用時、水に速やかに溶解する。さらにブドウ糖を含む本発明製剤は、ブドウ糖の分解も着色も抑制され、極めて安定である。本発明製剤は、安定で長期保存が可能で、さらさらした粉末で、取り扱いが非常に容易である。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 本発明製剤における第一の粒子は、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウム以外の電解質成分、塩化カリウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムを含むコーティング層を有する。以下に説明する第二の粒子のコーティング層に塩化カリウムが存在する場合、第一の粒子のコーティング層に塩化カリウムを加えても加えなくてもよいが、好ましくは塩化カリウムを加える。第一の粒子のコーティング層は電解質成分としてさらに塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

第一の粒子の平均粒子径は、約75〜1700 μm 、好ましくは約100 μm 〜1000 μm である。コーティング層の厚さは、電解質成分の均一性が担保できる程度であればよく、コーティング層の厚みは特に制限はなく、核粒子表面が完全に被覆される必要はない。

第一の粒子を形成する塩化ナトリウムの核粒子は、粉末、特に粉末状結晶が用いられるが、通常この平均粒子径は約60〜1500 μm 、好ましくは約75〜500 μm である。

塩化ナトリウムの核粒子は、塩化ナトリウム以外にさらに塩化マグネシウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウム等の電解質を一種又は2種以上を付着、混合などにより含有していてもよい。

前記塩化マグネシウムとしては、塩化マグネシウム6水和物等が用いられる。前記酢酸ナトリウムとしては、無水酢酸ナトリウム、酢酸ナトリウム3水和物等が用いられる。

[0012] 本発明製剤における第二の粒子は、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウム以外の電解質成分、塩化カリウム、塩化カルシウム、酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する。第一の粒子のコーティング層に塩化カリウムが存在する場合、第二の粒子のコーティング層に塩化カリウムを加えても加えなくてもよいが、好ましくは塩化カリウムを加える。第二の粒子のコーティング層は電解質成分としてさらに塩化ナトリウムを含んでいてもよい。

第二の粒子の平均粒子径は約75〜1700 μm 、好ましくは約100 μm 〜1000 μm である。コーティング層の厚さは、電解質成分の均一性が担保できる程度であればよく、コーティング層の厚みは特に限定されず、核粒子の表面全体が被覆される必要はない。第一の粒子と第二の粒子の平均粒子径は、同一または異なってもよいが、ほぼ同一の平均粒子径が好ましい。

第二の粒子の塩化ナトリウム核粒子は、第一の粒子の核粒子と同様に粉末、特に粉末状結晶が用いられるが、通常この平均粒子径は約60〜1500 μm 、好ましくは約75〜500 μm である。この核粒子は、塩化ナトリウム以外に塩化カルシウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウム等の一種又は2種以上を付着、混合などにより含有していてもよい。

コーティング層は上記電解質に加えて、さらに塩化ナトリウムを含有していてもよい。前記塩化カルシウムは、塩化カルシウム2水和物、塩化カルシウム1水和物、塩化カルシウム無水物等が用いられる。前記酢酸ナトリウムは、無水酢酸ナトリウム、酢酸ナトリウム3水和物等が用いられる。

[0013] 本発明製剤における第三の粒子は、例えば、ブドウ糖粉末、ブドウ糖核粒子にブドウ糖のコーティング層を有する造粒物、ブドウ糖粉末と塩化ナトリウム粉末との混合造粒物等のブドウ糖を含有する粒子が用いられる。第三の粒子は、好ましくはブドウ糖

粉末である。ブドウ糖を含有する粒子の平均粒子径は、好ましくは第一の粒子および第二の粒子と同程度に調整される。ブドウ糖の粉末状結晶を造粒せずにそのまま用いる場合、平均粒子径は約 $100\ \mu\text{m}$ ～ $1000\ \mu\text{m}$ が好ましい。

[0014] 本発明製剤は、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子の混合物であって、さらに少なくとも第一または第二の粒子のいずれか一方のコーティング層に塩化カリウムが含有されてなる透析用固形製剤である。好ましくは、塩化カリウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子と、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子との混合物であって、第二の粒子のコーティング層にさらに塩化カリウムが含有されていてもよい透析用固形製剤である。さらに好ましくは、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムからなるコーティング層を有する第一の粒子、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化カルシウムおよび酢酸ナトリウムからなるコーティング層を有する第二の粒子の混合物を含有してなる透析用固形製剤である。

本発明製剤の具体例としては、

- (1) 塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム及び塩化カリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子、塩化カルシウム、酢酸ナトリウム及び塩化カリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子と酢酸、
- (2) 塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム及び塩化カリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子と酢酸、
- (3) 塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子、塩化カルシウム、酢酸ナトリウム及び塩化カリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子と酢酸、
- (4) 塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム及び塩化カリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子、塩化カルシウム、酢酸ナトリウム及び塩化カリウムを含有するコー

ティング層を有する第二の粒子とブドウ糖粉末と酢酸、

(5) 塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム及び塩化カリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子とブドウ糖粉末と酢酸、

(6) 塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子、塩化カルシウム、酢酸ナトリウム及び塩化カリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子とブドウ糖粉末と酢酸

等が挙げられる。

- [0015] 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを電解質成分として含有する本発明の透析用固形製剤は、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウムを含まない電解質成分を含むコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウムを含まない電解質成分を含むコーティング層を有する第二の粒子と、酢酸と、必要に応じてブドウ糖を含む第三の粒子とを均一に混合することにより製造することができる。

好ましくは、本発明製剤は、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを含むコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウム、酢酸ナトリウム及び必要に応じて塩化カリウムを含むコーティング層を有する第二の粒子と、酢酸と、必要に応じてブドウ糖を含む第三の粒子とを均一に混合することにより製造できる。塩化カリウムを第一の粒子のコーティング層に含有させず、第二の粒子のコーティング層に塩化カリウムを含有させて、上記と同様に本発明の透析用固形製剤を製造することもできる。

- [0016] 本発明製剤の第一の粒子および第二の粒子は、自体公知の方法、例えば遠心流動造粒法、流動層造粒法、転動攪拌流動層造粒法、攪拌造粒法などの汎用の造粒法によって製造することができる。

例えば、転動攪拌流動層造粒装置内で、転動流動中の塩化ナトリウム核粒子に塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム等の電解質を含有する混合物の水溶液を噴霧し、塩化ナトリウム粒子の表面に該電解質のコーティング層を形成させることにより、第一の粒子を製造することができる。

また、転動攪拌流動層造粒装置内で、転動流動中の塩化ナトリウム粒子に塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、酢酸ナトリウム等の電解質を含有する混合物の水溶液を噴霧し、塩化ナトリウム核粒子の表面に該電解質のコーティング層を形成させることにより、第二の粒子を製造することができる。

第一及び第二の粒子の転動攪拌流動層造粒法において、空気流の風量は、約1～150m³/分が好ましい。空気の吸気温度は約40～100℃、転動攪拌流動層造粒装置からの排気温度は約25～70℃が用いられる。造粒に要する時間は、通常約30分～1時間であるが、製造規模、吸気温度、排気温度等の条件により異なるので、制限されるものではない。

塩化ナトリウムの核粒子の上にコーティング層を形成するために用いられる電解質の水溶液は、通常は固形分濃度約15～50w/w%が用いられる。

[0017] 第三の粒子は、流動層造粒法、転動攪拌流動層造粒法、乾式造粒法、攪拌造粒法等の造粒法か、ブドウ糖の製造時の篩い分けや結晶化の条件調整等によって製造することができる。ブドウ糖を含む粒子を造粒する場合、例えばブドウ糖の核粒子にブドウ糖の水溶液を噴霧して、流動層造粒法、転動攪拌流動層造粒法などの汎用の造粒法により造粒する。

第一の粒子～第三の粒子は、好ましくは、転動攪拌流動層造粒法を用いて製造される。

第一の粒子～第三の粒子は、上記した方法や自体公知の方法により、それぞれの平均粒子径が約75～1700 μm 、好ましくは約100 μm ～1000 μm の顆粒ないし散剤状に造粒される。これにより、各組成物を均一に混合することができ、均一性に富んだ透析用固形製剤を得ることができる。前記第三の粒子であるブドウ糖を他の成分とともに造粒物としないで用いる場合には、ブドウ糖の平均粒子径を約100 μm ～1000 μm に調整することが好ましい。

[0018] 本発明製剤は第一の粒子、第二の粒子、必要によりブドウ糖造粒物等の第三の粒子、さらにpH調整剤として酢酸を加えて均一に混合することにより製造することができる。

これらの粒子の混合やこれらの粒子と酢酸の混合は、通常、混合機、例えば、V型混

合機、コンテナ型混合機、攪拌混合機等を使用して実施される。

第一の粒子、第二の粒子、第三の粒子、酢酸の添加の順序は特に限定されないが、好ましくは、第一の粒子、第二の粒子を混合機に加えた後、これに酢酸を加えて均一に混合するか、第三の粒子を加える場合には、第三の粒子を最初に混合機に加え、この上に第一、第二の粒子を添加し、この第一、第二の粒子上に酢酸を添加した後、均一になるように十分に混合する。混合時における第一～第三の粒子と酢酸の添加順序により、混合中の酢酸とブドウ糖の直接接触によるブドウ糖の分解が抑制される。混合に要する時間は、混合する量によって異なるが、通常10～30分程度である。この本発明の製造方法によりさらさらした安定な粉体状の本発明製剤が得られる。

[0019] 本発明製剤は、用時、重曹を含む別の固形製剤(B剤)と所定の配合比で混合された後、水に溶解させて透析溶液に調製される。本発明製剤、および重曹を含む別の固形製剤をそれぞれ水に溶解させて二つの水溶液を調製した後、両者を混合して透析液を調製してもよい。また、本発明製剤または重曹のいずれかを先に水に溶解させて水溶液を調製した後、残りの製剤を溶解させて透析液を調製してもよい。

[0020] 本発明製剤を重曹と共に水に溶解させて透析液に調製した場合、該重炭酸透析液の電解質成分のイオン濃度は、下記のとおりである。この重炭酸透析液のpH値は約7.2～7.4が好ましい。

Na^+	120～150	mEq/L
K^+	0.5～3	mEq/L
Ca^{2+}	1.5～4.5	mEq/L
Mg^{2+}	0.1～2.0	mEq/L
Cl^-	90～135	mEq/L
CH_3COO^-	5～15	mEq/L
HCO_3^-	20～35	mEq/L
ブドウ糖を含む場合	0.5～2.5	g/L

本発明製剤は、均一な組成物であり、この製剤の任意の部分から一定量を取り、一定量の水に溶解した場合、各電解質成分のイオン濃度は常に一定となる。

[0021] 以下に、実施例、比較例、試験例を示し、本発明をさらに詳細に説明する。

なお実施例、比較例では、塩化マグネシウムは塩化マグネシウム・6水和物、塩化カルシウムは塩化カルシウム・2水和物を意味する。

[0022] 実施例1

塩化マグネシウム32.0重量部及び無水酢酸ナトリウム103.35重量部を、精製水323.2重量部に均一に溶解して水溶液を調製した。転動流動層造粒機(MP-01, パウレック社製)中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム984.9重量部に吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する第一の粒子である顆粒状造粒物を製造した。

次に、塩化カリウム47.0重量部、塩化カルシウム69.5重量部及び無水酢酸ナトリウム103.35重量部を精製水525.4重量部に均一に溶解して水溶液を調製した。流動層造粒機(MP-01, パウレック社製)中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム984.9重量部に吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpm、排気温度 $40\sim 50^{\circ}\text{C}$ の条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する第二の粒子である顆粒状造粒物を製造した。

第一、第二の粒子の混合物に酢酸42.0重量部を添加し、V型混合機で十分に混合し本発明の製剤を製造した。

[0023] 実施例2

塩化カリウム47.0重量部、塩化マグネシウム32.0重量部及び無水酢酸ナトリウム103.35重量部を、精製水435.8重量部に均一に溶解して水溶液を調製した。転動流動層造粒機(MP-01, パウレック社製)中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム984.9重量部に吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpm、排気温度 $40\sim 50^{\circ}\text{C}$ の条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する第一の粒子である顆粒状造粒物を製造した。次に、塩化カルシウム69.5重量部及び無水酢酸ナトリウム103.35重量部を精製水413重量部に均一に溶解した水溶液を調製した。流動層造粒機(MP-01, パウレック社製)中で流動している平均粒子径 $300\mu\text{m}$ の塩化ナトリウム984.9重量部に吸気温度 80°C 、ローター回転数300rpmの条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ を有する第二の粒子である顆粒状

造粒物を製造した。第一、第二の粒子の混合物に酢酸42.0重量部を添加し、V型混合機で十分に混合し本発明の製剤を製造した。

[0024] 実施例3

実施例1と同様にして、第一および第二の粒子を得た(いずれも平均粒子径は約500 μ m)。

これとは別に、25w/w%のブドウ糖水溶液1000重量部を調製した。平均粒子径180 μ mのブドウ糖粉末1000重量部を転動流動層造粒機(MP-01, パウレック社製)に入れ、流動させたブドウ糖粒子に吸気温度60℃、ローター回転数300rpm、排気温度37〜42℃の条件下で前記ブドウ糖水溶液500重量部を噴霧し、平均粒子径が450 μ mのブドウ糖造粒物(第三の造粒物)を得た。ブドウ糖粒子315重量部及び第一、第二の粒子の混合物に酢酸42.0重量部を添加し、V型混合機で混合し本発明の製剤を製造した。

[0025] 実施例4

ブドウ糖粉末を篩にかけ、500 μ m〜850 μ mの範囲のものを調製した。このブドウ糖315重量部を用いた以外は、実施例3と同様に混合を行い、本発明の製剤を製造した。

[0026] 比較例1

塩化カリウム47.0重量部、塩化カルシウム69.5重量部、塩化マグネシウム32.0重量部及び無水酢酸ナトリウム206.7重量部を精製水848.8重量部に完全に溶解して水溶液を調製した。転動流動層造粒機(MP-01, パウレック社製)中で流動している平均粒子径300 μ mの塩化ナトリウム1969.8重量部に吸気温度80℃、ローター回転数300rpm、排気温度40〜50℃の条件下で前記水溶液を噴霧し乾燥させ、平均粒子径600 μ mを有する顆粒状造粒物を製造した。得られた造粒物に酢酸42.0重量部を添加し、V型混合機で混合し製剤を製造した。

[0027] 比較例2

比較例1と同様にして得られた顆粒状造粒物と実施例4に記載の篩い分けと同様にして得られた500 μ m〜850 μ mの範囲の粒子径のブドウ糖315重量部および酢酸42.0重量部をV型混合機で混合し、製剤を製造した。

[0028] 試験例1 成分含量の測定

上記実施例1〜4で得られた製剤から、供試サンプルとして任意の別々の部分から10gを3回ずつ採取し、それぞれを水に溶解させて50mLの水溶液を調製し、該水溶液中の各成分含量を測定した。理論値に対する測定した成分含量の平均値の割合(%)及び変動係数(CV)(%)を表1に示す。

なお、ナトリウム及びカリウムは炎光光度計で、カルシウム、マグネシウムはイオン交換クロマトグラフィー、酢酸はHPLC-UVで、塩素は硝酸銀滴定法で、ブドウ糖は旋光計によりそれぞれ測定した。

[0029] 表1 成分含量

	Na	K	Ca	Mg	酢酸	Cl	ブドウ糖
実施例1	101.2 ± 0.32	100.4 ± 0.29	99.6 ± 0.47	99.8 ± 0.21	99.3 ± 0.39	101.5 ± 0.32	—
実施例2	100.7 ± 0.32	99.6 ± 0.43	99.4 ± 0.35	99.4 ± 0.22	99.2 ± 0.27	101.3 ± 0.41	—
実施例3	100.6 ± 0.34	100.6 ± 0.41	99.9 ± 0.39	99.6 ± 0.12	98.9 ± 0.45	101.7 ± 0.21	99.7 ± 0.62
実施例4	101.1 ± 0.37	100.6 ± 0.25	100.2 ± 0.21	100.2 ± 0.22	98.5 ± 0.32	101.2 ± 0.40	99.5 ± 0.68

(平均値±CV%)

[0030] 表1に示されるように、すべての供試サンプルでは、各成分の含量および均一性は良好であった。

[0031] 試験例2 安定性試験

実施例1、実施例3、比較例1及び比較例2の製剤から供試サンプル50g充填量で、アルミ包装及びポリエチレンテレフタレート—シリカ蒸着ポリエチレンテレフタレート—低密度ポリエチレンラミネート(PET-GL-LDPE)包材包装を行い、40℃、75%RHで安定性試験を行った。1カ月後に、各サンプルの任意の別々の部分から10gを3回採取し、それぞれを水に溶解させて50mLの水溶液を調製し、該水溶液中の各成分含量を測定した。開始時として、別途、各サンプル50gを充填したアルミ包装及びPET-GL-LDPE包材包装の製剤を準備し、充填直後に各サンプルの任意の別々の部分から10gを3回採取し、同様にして各成分含量を測定しておいた。理論値に対する測定した各々の含量の平均値の割合(%)及び変動係数(CV)(%)と、各々の性

状を表2および表3に示す。

なお、ナトリウム及びカリウムは炎光光度計で、カルシウム、マグネシウムはイオン交換クロマトグラフィー、酢酸はHPLC-UVで、塩素は硝酸銀滴定法で、ブドウ糖は旋光計によりそれぞれ測定した。

[0032] 表2 粉末透析剤の安定性(アルミ包装)

		開始時	1 カ月後
実施例 1	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.2 ± 0.32
		K	100.4 ± 0.29
		Ca	99.6 ± 0.47
		Mg	99.8 ± 0.21
		酢酸	99.3 ± 0.39
		Cl	101.5 ± 0.32
		Glu	—
実施例 3	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.6 ± 0.34
		K	100.6 ± 0.41
		Ca	99.9 ± 0.39
		Mg	99.6 ± 0.12
		酢酸	98.9 ± 0.45
		Cl	101.7 ± 0.21
		Glu	99.7 ± 0.62
比較例 1	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.3 ± 0.26
		K	100.7 ± 0.41
		Ca	99.4 ± 0.36
		Mg	99.8 ± 0.58
		酢酸	99.1 ± 0.52
		Cl	101.4 ± 0.46
		Glu	—
比較例 2	性 状	白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.6 ± 0.46
		K	100.4 ± 0.36
		Ca	100.1 ± 0.44
		Mg	99.8 ± 0.50
		酢酸	98.0 ± 0.59
		Cl	101.6 ± 0.56
		Glu	99.4 ± 0.69

Gluはブドウ糖を意味する(以下同様)(平均値±CV%)

[0033] 表3 粉末透析剤の安定性(PET-GL-LDPE包材包装)

			開始時	1 カ月後
実施例 1	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	101.2±0.32	101.3±0.42
		K	100.4±0.29	100.1±0.36
		Ca	99.6±0.47	100.4±0.37
		Mg	99.8±0.21	99.6±0.31
		酢酸	99.3±0.39	99.6±0.32
		Cl	101.5±0.32	101.1±0.30
		Glu	—	—
実施例 3	性 状		白色の粉末	白色の粉末
	含 量	Na	100.6±0.34	101.0±0.29
		K	100.6±0.41	100.2±0.34
		Ca	99.9±0.39	100.2±0.34
		Mg	99.6±0.12	99.6±0.29
		酢酸	98.9±0.45	99.1±0.33
		Cl	101.7±0.21	101.4±0.19
		Glu	99.7±0.62	99.5±0.67
比較例 1	性 状		白色の粉末	白色でやや固結
	含 量	Na	101.3±0.26	101.4±0.64
		K	100.7±0.41	99.4±1.21
		Ca	99.4±0.36	100.2±3.04
		Mg	99.8±0.58	99.4±3.32
		酢酸	99.1±0.52	99.3±1.12
		Cl	101.4±0.46	101.7±0.72
		Glu	—	—
比較例 2	性 状		白色の粉末	黄色で固結
	含 量	Na	100.6±0.46	101.4±0.82
		K	100.4±0.36	99.3±2.36
		Ca	100.1±0.44	98.7±2.31
		Mg	99.8±0.50	101.2±4.50
		酢酸	98.0±0.59	98.4±1.59
		Cl	101.6±0.56	101.2±0.96
		Glu	99.4±0.69	98.4±3.69

(平均値±CV%)

[0034] 表2より、水分を透過しないアルミ包装で保存した場合には、各サンプルとも固結は

発生せず、各成分の含量と均一性は良好であった。しかし、表3より、水分が透過するPET-GL-LDPE包材包装で保存した場合には、比較例1および2で製造したサンプルは、保存中に水分の影響で固結が生じており、また比較例2のサンプルではブドウ糖の着色(黄変)が認められた。

この影響により、表3に示した1ヶ月保存製剤の各成分含量の変動係数から分かるように、比較例1および2のサンプルではカルシウムとマグネシウムの含量にバラツキが生じるとともに、比較例2のサンプルではブドウ糖の均一性も低下していた。

[0035] 試験例3 溶解時間の測定

表3で示した、安定性試験1ヶ月後の各供試サンプルから131.5gずつを秤量し、精製水500mLに添加し、マグネティックスターラーで攪拌し、目視で観察し、その添加時からの溶解時間を測定した。

[0036] 表4 溶解時間

供試サンプル	溶解時間 (秒)
実施例1	400
実施例3	380
比較例1	650
比較例2	580

[0037] 表4より、実施例1および3で製造した製剤は400秒以下の溶解速度であったが、比較例1および2で製造した製剤は、溶解時間が明らかに延長しており、造粒物の固結等により、溶けにくい性質を示していた。

産業上の利用可能性

[0038] 本発明製剤は、吸湿性の高い塩化カルシウム及び塩化マグネシウムを別粒子として存在させることにより成分粒子同士の凝集固結が抑えられる。組成粒子が均一になり、製剤中の各成分含量の均一性に優れ、しかも使用时水に容易に溶解する製剤である。ブドウ糖を含む本発明製剤は、ブドウ糖の分解も着色も抑制され、極めて安定である。本発明製剤は、重炭酸透析用の透析液に用いられる固形製剤であり、長期保存が可能で、取り扱いが非常に容易である。

請求の範囲

- [1] 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを電解質成分として含む透析用固形製剤であって、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウムを含まない電解質成分を含むコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウムを含まない電解質成分を含むコーティング層を有する第二の粒子との混合物を含有してなる透析用固形製剤。
- [2] 塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子との混合物で、少なくとも第一、第二の粒子のいずれか一方のコーティング層にさらに塩化カリウムが含有されてなる、請求項1記載の透析用固形製剤。
- [3] 塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子との混合物で、第二の粒子のコーティング層にさらに塩化カリウムが含有されていてもよい、請求項1または2記載の透析用固形製剤。
- [4] さらにブドウ糖を含む第三の粒子を含有する請求項1〜3記載の透析用固形製剤。
- [5] さらに酢酸を含有する請求項1〜3記載の透析用固形製剤。
- [6] 塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムからなるコーティング層を有する第一の粒子、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムからなるコーティング層を有する第二の粒子、ブドウ糖からなる第三の粒子、及び酢酸を含有してなる請求項1〜3記載の透析用固形製剤。
- [7] 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムおよび酢酸ナトリウムを電解質成分として含む透析用固形製剤の製造法において、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウムを含まない電解質を含むコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウムを含まない電解質を含むコーティング層を有する第二の粒子と、酢酸と、必要に応じてブドウ糖を含む第三の粒子と

を均一に混合することを特徴とする、透析用固形製剤の製造方法。

- [8] 塩化ナトリウム粒子の表面に塩化マグネシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第一の粒子と、塩化ナトリウム粒子の表面に塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを含有するコーティング層を有する第二の粒子の少なくともいずれか一方のコーティング層が塩化カリウムを含有する第一及び第二の粒子と、酢酸と、必要に応じてブドウ糖を含む第三の粒子とを均一に混合することを特徴とする透析用固形製剤の製造方法。
- [9] 第一の粒子と第二の粒子に酢酸を加え、均一に混合する請求項7または8記載の製造方法。
- [10] 第三の粒子に第一の粒子と第二の粒子を加え、ついで酢酸を添加した後、均一に混合する請求項7または8記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001517

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K33/14, 31/7004, 9/14, A61P7/08, A61J3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K33/14, 31/7004, 9/14, A61P7/08, A61J3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 06-178802 A (Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 June, 1994 (28.06.94), Full text & EP 602921 A1 & US 5540842 A	1-10
A	JP 2000-026280 A (Nissho Corp.), 25 January, 2000 (25.01.00), Full text (Family: none)	1-10
A	JP 2002-291878 A (Shimizu Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 October, 2002 (08.10.02), Full text (Family: none)	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 March, 2005 (29.03.05)

Date of mailing of the international search report
12 April, 2005 (12.04.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001517

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-114054 A (Nikkiso Co., Ltd.), 27 April, 1999 (27.04.99), Full text; particularly, example 2 (Family: none)	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K33/14, 31/7004, 9/14, A61P7/08, A61J3/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K33/14, 31/7004, 9/14, A61P7/08, A61J3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS, (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 06-178802 A (富田製薬株式会社) 1994. 06. 28 全文参照 &EP 602921 A1 &US 5540842 A	1-10
A	JP 2000-026280 A (株式会社ニッショー) 2000. 01. 25 全文参照 (ファミリーなし)	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 03. 2005

国際調査報告の発送日

12. 4. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子

4 P.

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-291878 A (清水製薬株式会社) 2002. 10. 08 全文参照 (ファミリーなし)	1-10
A	JP 11-114054 A (日機装株式会社) 1999. 04. 27 全文、特に実施例 2 参照 (ファミリーなし)	1-10